Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
der
Milchsäuren.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Johannes Stolzmann,
approb. Arzt aus Spandau.

Kiel, 1892.

Druck von A. F. Jensen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0135

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
der
Milchsäuren.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Johannes Stolzmann,
approb. Arzt aus Spandau.

Kiel, 1892.
Druck von A. F. Jensen.

Nr. 14.

Rectoratsjahr 1892/93.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Heller,**
z. Z. Decan.

Seiner teuren Mutter

in dankbarer Liebe gewidmet

vom

Verfasser.

Nachdem von du Bois-Reymond die Milchsäure als physiologisches Produkt der Muskelthätigkeit im Muskel nachgewiesen war und C. Ludwig den inneren Grund der Ermüdung des Muskels in einer Umgestaltung der chemischen Beschaffenheit desselben erkannt hatte, fand J. Ranke nach eingehenden Untersuchungen seine Vermutung bestätigt, dass gerade die im thätigen Muskel gebildete Milchsäure es sei, die die Ermüdung des Muskels bedinge. Bei jenen Untersuchungen benutzte er zwei Wege. Er zeigte einmal, dass nach Entfernung der bei der Muskelthätigkeit gebildeten Zersetzungsprodukte, insbesondere der Milchsäure, durch Auswaschen und Durchspülen des Muskels dieser wieder leistungsfähig werde, und sodann, dass es gelinge, durch Einspritzen der im Muskel bei Tetanus sich bildenden Zersetzungsprodukte — Fleischflüssigkeit, bei 45° C. dargestellt — den Muskel zu ermüden. Unter jenen Zersetzungsprodukten schien ihm die Milchsäure bei der Ermüdung die bei weitem wichtigste Rolle zu spielen. Daher unterzog er des weiteren gerade die Milchsäureeinspritzungen einer näheren Prüfung. Deren Resultat teilt er mit folgenden Worten mit: [1])

»Die Ergebnisse der Milchsäureeinspritzungen in den leistungsfähigen Muskel stimmen vollkommen mit denen der Fleischflüssigkeitseinspritzungen überein.

»Auch hierbei zeigte sich, dass eine Flüssigkeit — 25 ccm halbprozentige Kochsalzlösung mit 3 bis 20 gtt. Milchsäure — in welcher ein ausgeschnittener Muskel sehr rasch seine Leistungsfähigkeit einbüsste, in die Blutgefässe des Frosches eingespritzt, zwar das Herz tötete, die Erregbarkeit der Skelettmuskeln aber anfänglich erhöhte. Auch hier folgte der anfänglichen Erhöhung der Erregbarkeit, die bei Curare-Fröschen ebenfalls fast ganz verschwand, nur sehr langsam und wenig in die Augen springend ein Absinken derselben. Auch bei diesen Einspritzungen

[1]) Ranke, J.: »Untersuchung über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels.« Archiv f. Anat., Phys. u. wiss. Med. Jahrg. 1863. S. 422.

zeigte sich, dass, während die Erregbarkeit des Muskels zunahm oder ungeändert blieb, die Kraft desselben sehr rasch vernichtet wurde.«

J. Ranke stellt dann einzelne Versuche in Tabellen übersichtlich zusammen und fährt fort:

»Wir sehen aus den vorstehenden Versuchen, dass die Milchsäureeinspritzungen sich vollkommen analog in ihren Resultaten verhalten wie die Einspritzungen von saurer Fleischflüssigkeit. Es lässt sich danach der Satz aussprechen:

»Die Milchsäure, die in dem tetanisierten Muskel frei enthalten ist, — Fleischmilchsäure — vermag allein alle die Phänomene der Ermüdung hervorzubringen, die wir bisher in dem Muskel in der vorliegenden Untersuchung beobachtet haben.«

Goltz [2]) hat dann in seiner Dissertation eine Übersicht über die Wirkung der Milchsäure auf den tierischen Organismus gegeben, aus welcher das Wichtigste hier angeführt werden soll.

Mit Blut zusammengebracht lösst Milchsäure die Blutkörperchen auf. Diese Eigenschaft legt die Vermutung nahe, dass sie analog den andern Giften, welche vernichtend auf die Blutkörperchen wirken, fettige Degeneration des Herzens, der Leber und der Niere bewirke. In der That hat sich aus Versuchen, die zu diesem Zwecke an Kaninchen angestellt wurden, gezeigt, dass die Einspritzung der Milchsäure in den Magen fettige Degeneration besonders der Leber, in geringerem Grade der Nieren und Herzmuskulatur zur Folge hatte. Allerdings tritt diese Wirkung nicht so rasch und so intensiv auf wie nach der Einführung mancher andrer Stoffe.

Nach grösseren Dosen wurde ein erhebliches Herabgehen der Temperatur und der Pulsfrequenz beobachtet.

Ferner wurde nach Milchsäureinjektion in den Magen eine sehr wechselnde Menge Zucker in dem Harn dann gefunden, wenn mittlere Dosen zu wiederholten Malen verabreicht wurden. Der Zucker fehlte bei kleinen und zu grossen Dosen, bei letzteren deshalb, weil dann das Tier zu schnell erlag.

In direkte Berührung mit den Geweben des Körpers gebracht, wirkt die Milchsäure selbst in verdünnter Form stark ätzend.

Die Erwägung, dass nach hochgradiger Muskel- und Nerven-

[2]) Goltz, G.: »Wirkungen der Milchsäure auf den tierischen Organismus.« Inaug.-Diss. Berlin 1868.

ermüdung leicht natürlicher Schlaf einzutreten pflegt, hat W. Preyer [3]) zu verschiedenen Versuchen veranlasst, um festzustellen, ob es vielleicht möglich sei, durch Einverleibung der bei der Muskelthätigkeit gebildeten Ermüdungsstoffe in den Organismus Schläfrigkeit hervorzurufen.

In der That schienen die zahlreichen Experimente und Beobachtungen, welche Preyer anstellte, seine Vermutung zu bestätigen. Er fand, dass »das Gefühl der Ermüdung, Schläfrigkeit und auch ein dem natürlichen Schlafe durchaus ähnlicher oder mit ihm identischer Zustand sehr häufig eintritt, nachdem milchsaures Natrium in concentrierter wässriger Lösung subcutan injiciert oder in grossen Mengen in den leeren Magen gebracht worden ist, vorausgesetzt, dass starke Sinnesreize fern gehalten werden.

»Auch dann tritt in vielen Fällen Gähnen, Schläfrigkeit und Schlaf ein, wenn das Natriumlactat nicht als solches eingeführt wird, sondern nur die Bedingungen für seine reichliche Bildung im Darmkanal gegeben sind, so nach dem Trinken höchst concentrierter Zuckerlösungen und nach reichlichem Genusse frischer, besonders aber saurer Milch und saurer oder süsser Molken.«

Im einzelnen zeigten sich freilich grosse Verschiedenheiten der Wirkung. Vielfach blieb sie ganz aus, und in den Fällen, wo sie eintrat, war sie sowohl bei Tieren, als beim Menschen bedeutenden Schwankungen betreffs der Intensität unterworfen, ohne dass die Ursachen dieses ungleichen Verhaltens ersichtlich waren. Daher richtete Preyer an die Praktiker die Bitte, die in Frage stehende Wirkung der Milchsäure am Krankenbette zu prüfen. Zu diesem Zweck empfahl er, möglichst concentrierte Lösungen von milchsaurem Natrium subcutan zu injicieren und in grösseren Mengen Zuckerwasser oder Milchserum oder condensierte Milch trinken zu lassen. Von der Anwendung anderer Salze, der Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze der Milchsäure, riet er ab.

Diese schöne Idee Preyer's »Schlaf durch Ermüdungsstoffe hervorzurufen« wurde um so freudiger begrüsst, als in der erwähnten Anwendung der Milchsäure die Möglichkeit eröffnet schien, das bei dauerndem Gebrauch so giftige Morphin durch ein indifferentes Mittel zu ersetzen.

[3]) Centralblatt für die medizinische Wissenschaft 1875. S. 577.

Der erste, welcher der Aufforderung Preyer's Folge leistete, war Lothar Meyer[4]). Während er nach subcutaner Einspritzung keine heilsame, sondern nur schädliche Wirkung sah, berichtet er günstigere Erfolge nach innerer Darreichung von 10 bis 15 g des Natriumsalzes: bei einzelnen trat Schlaf, bei den meisten Beruhigung ein; doch traten in ausgesprochener, aber unregelmässiger, von der Menge des dargereichten Mittels unabhängiger Weise Digestionsstörungen auf. Statt des käuflichen Lactats benutzte er auch eine Brausemischung aus Milchsäure und kohlensaurem Natrium und später eine Limonade aus Milchsäure mit demselben Erfolge.

In anderer Form wandte Mendel[5]) die Milchsäure an, da er mit der Darreichung per os keine sichern Erfolge erzielte. Er gab Klystiere mit Natriumcarbonat neutralisierter Lösungen von Acidum lacticum. Auf diese Weise erzielte er teils unzweifelhafte hypnotische sowohl, wie sedative Wirkung, während Chloral und Morphin in hoher Gabe nutzlos angewendet worden waren, teils blieb freilich die Wirkung ganz aus. Ausserdem sah er zuerst wiederholt Steigerung der Diurese auftreten.

Gegenüber den verhältnismässig günstigen Erfolgen Mendel's fand Erler[6]) das als Sedativum und Hypnoticum bei Geisteskranken zu 12 bis 20 g gereichte milchsaure Natrium sowohl bei Melancholischen als bei Maniakalischen ganz unzuverlässig. Entweder trat überhaupt keine Wirkung auf, oder in den Fällen, in denen Schlaf resp. Beruhigung eintrat, war es zweifelhaft, ob wirklich der Milchsäure der Erfolg zuzuschreiben war, da andere äussere Ursachen dafür nicht mit Sicherheit auszuschliessen waren.

Fast vollständig negative Erfolge erzielte ferner Auerbach[7]) mit seinen Versuchen, welche er an Geisteskranken anstellte. Trat in wenigen Fällen unzweifelhaft wirklich Schlaf nach der Darreichung des Mittels ein, so war er nur durch eine grosse Menge des sehr teuren Materials zu erkaufen, und dann zeigte sich die Wirkung auch erst nach mehreren Stunden. Digestionsstörungen fehlten ebenfalls nicht. Die sedative Wirkung blieb völlig aus;

---

[4]) Virchow's Archiv 1876, Bd. 66, S. 120.
[5]) Med. Jahresbericht, 1876, 1. S. 453.
[6]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876, S. 658.
[7]) Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1877. S. 533.

in einem Fall schien sogar eine Steigerung der Erregung der Anwendung des Mittels zu folgen.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die vielfachen anderen Untersuchungen genauer einzugehen, welche von Korczynski, Kroemer, Böttticher u. a. mit der Milchsäure und ihrem Natriumsalz zwecks Prüfung ihrer in Frage stehenden Wirkung angestellt sind. Es soll nur das Ergebnis auch dieser Untersuchungen hier mitgeteilt werden, welches in allen Fällen ein ganz oder doch beinahe negatives zu nennen ist.

So haben sie also die grossen Erwartungen, welche Preyer von der therapeutischen Anwendung des Mittels gehegt hatte, leider nicht bestätigt.

Abgesehen von dem oben erwähnten physiologischen Auftreten der Milchsäure im thätigen Muskel ist sie auch als pathologisches Produkt verschiedentlich gefunden worden.

Ausser im Blute bei Leukämie und Pyämie, ferner in verschiedenen Exsudaten, im Speichel bei Diabetes, im Harn bei Verdauungs- und Respirationsstörungen sah man Milchsäure und zwar optisch aktive, Fleischmilchsäure, in letzterem experimentell bei entleberten Gänsen in grosser Menge auftreten.[8]) Sie betrug hier bis über die Hälfte aller nicht flüchtigen Harnbestandteile. Ihre Menge wechselte: sie stand im graden Verhältnis zur Menge der aufgenommenen N-haltigen Nahrung; sie wurde von den Ernährungsverhältnissen genau so beeinflusst, wie im normalen Harn die Harnsäure. In dem Masse, in dem letztere nach der Entleberung aus dem Harn schwand, trat die Milchsäure in ihm auf. Ihre Form war in der Hauptsache die des milchsauren Ammons, daneben war auch etwas freie Milchsäure nachweisbar. Diese sowie noch weitere eingehende Untersuchungen führten Minkowski zu der Annahme, dass im normalen Harn die Harnsäure synthetisch aus milchsaurem Ammon entstehe, während durch die Entleberung diese synthetische Bildung der Milchsäure gehemmt sei.

Diese von Minkowski festgestellten Thatsachen dürften als Erklärung anzusehen sein für das Auftreten grösserer Mengen von Fleischmilchsäure in dem Harn des Phosphorvergifteten, die zuerst von Schultzen u. Riess[9]) nachgewiesen wurden.

[8]) O. Minkowski: Über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1886, Bd. 21, S. 41.

[9]) Annalen des Charité-Krankenhauses 1869, Bd. 15, S. 1.

Auch bei Rachitis und Osteomalacie hat man Milchsäure im Harn gefunden; gestützt hierauf glaubte man durch Milchsäurefütterung oder Injektionen bei Pflanzenfressern Osteomalacie, bei Fleischfressern zuerst Rachitis, dann Osteomalacie hervorrufen zu können. E. Heiss [10]) fand aber bei seinem mit Milchsäure gefütterten Hunde die Knochen durchaus normal, den Kalk- und Magnesiagehalt des Blutes, der Muskeln und Knochen unverändert.

Alle im Vorstehenden besprochenen, am Menschen und an Tieren mit Milchsäure angestellten Versuche sind durchweg unter Benutzung der Gährungsmilchsäure ausgeführt. Mit Fleischmilchsäure, dem oben öfters erwähnten Produkt des tierischen Stoffwechsels, hat bisher niemand gearbeitet. Es erschien von Interesse, diese Lücke auszufüllen und festzustellen, ob die beiden genannten Milchsäuren sich in ihrer Wirkung ebenfalls unterscheiden. Untersuchungen in dieser Richtung wurden in dem hiesigen pharmakologischen Institut bezüglich der Wirkung auf die Nierenthätigkeit ausgeführt, an denen ich mich beteiligen konnte.

Über die Versuchsanordnung sei folgendes vorausgeschickt. Folgend dem Vorschlage v. Limbeck's wurde dem zu dem Versuche bestimmten Kaninchen zunächst 2 Tage lang das Futter entzogen und ihm an den beiden folgenden Tagen abgewogene Mengen Trockenfutter gereicht, um durch diese Ernährung den Wasserbestand der verschiedenen Tiere möglichst gleich zu stellen. Die benutzten Säuren wurden mit Natr. bicarb. in neutrale Lösungen verwandelt, deren Prozentsatz, als wasserfreies Natriumsalz berechnet, in den einzelnen Versuchen besonders angegeben ist. Die Salzlösung wurde in die V. jugul. ext. eingeführt, Blutproben von Zeit zu Zeit zur Wasserbestimmung der Carotis entnommen, während die secernierten Harnmengen mittelst eines in die Blase eingeführten Katheters $^1/_4$stündlich aufgefangen wurden. Operation und Wägungen wurden von Herrn Professor Falck vorgenommen.

1. Versuche mit Fleischmilchsäure.

Das zu diesen Versuchen benutzte Präparat wurde aus dem physiologisch-chemischen Laboratorium von G. Grübler in Leipzig in tadelloser Beschaffenheit geliefert.

[10]) Zeitschrift für Biologie. Bd. 12, S. 151.

1. Versuch.

Weibliches, 1600 g schweres Kaninchen.

8h 40m bis 9h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 0,037, 0,052 und 0,079 g;

9h 20m: 1. Blutprobe mit 81,05 % Wasser;

9h 25m bis 54m: in das Blut 32 ccm 5 %. Lösung mit 1,6 g fleischmilchsaurem Natrium eingeführt;

9h 40m: 2. Blutprobe mit 82,9 % Wasser. — Harnmenge 2 g;

9h 55m: 3. Blutprobe mit 82,47 % Wasser. — Harnmenge 19,673 g;

9h 55m bis 10h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 12,395 und 1,809 g;

10h 25m: 4. Blutprobe mit 81,36 % Wasser;

10h 25m bis 12h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 0,297, 0,181, 0,128, 0,096, 0,027, 0,004, 0,012, 0,01 g;

12h 25m: 5. Blutprobe mit 81,82 % Wasser.

Jetzt wurden dem Tiere zum Vergleiche in entsprechender Weise 32 ccm 5 %. NaCl-Lösung im Verlauf von 29 Minuten eingeführt und während der Einspritzung und kurz nachher Harnmengen erhalten, die sich in nichts von den vor dieser Einspritzung entleerten unterschieden. Die Wasserbestimmungen im Blute ergaben für 12h 40m 85,45 %, für 12h 55m 87,1 % Wasser. Das Tier wurde durch Verbluten getötet und der Wassergehalt der Brustmuskulatur zu 75,46 % bestimmt. Der vor der Einspritzung stark saure Harn ergab von 9h 55m bis zum Schluss des Versuches neutrale Reaktion. Die 2. Harnprobe reduzierte Kupferlösung schwach, die 3. und alle folgenden stark.

Es erscheint zweckmässig, zunächst auf die Ergebnisse dieses Versuches näher einzugehen.

Die sichtbarste Änderung im Verhalten des Tieres, die als Folge der Salzinfusion sich einstellte, ist die Vermehrung der Harnmenge. Wie aus dem Protokolle hervorgeht, entleerten die Nieren während der 3/4 Stunden umfassenden Voruntersuchung sehr geringe Harnmengen, im Mittel 0,063 g in 15 Minuten. Während langsam und so gleichmässig, wie es unter Benutzung von Bürette und Schlauchklemme möglich ist, die Lösung in das Blut einfloss, begannen die Drüsen lebhafter zu secernieren; sie lieferten noch während der Infusion zunächst 2 und dann sogar 19,673 g Harn, d. h. bis zu mehr als dem 300fachen der Normalmenge.

In der der Einspritzung direkt folgenden Zeit wurde noch das 200fache entleert, dann aber sank die Sekretionsmenge schnell auf das 29-, 4,7-, 2-, 1,5fache herab, um von da an sogar unter die Norm zu gehen.

Offenbar hat das fleischmilchsaure Natrium, zu 1 g pro mille und als 5 %. Lösung in das Blut gespritzt, diuretische Wirkung, aber diese ist ungemein schnell vorübergehend und macht einem Zustande Platz, der beinahe als Anurie bezeichnet werden kann.

Um in die Gesetze dieser Wirkung einen Einblick zu gewinnen, wurde zu verschiedenen Zeiten der Wassergehalt des Blutes quantitativ bestimmt. Das Blut des Kaninchens, an Menge = 6,6 % des Körpergewichts, enthielt kurz vor der Infusion 18,95 % feste Bestandteile. Nachdem in dieses 16 ccm der 5 %. Salzlösung eingelaufen waren, stellte sich der Prozentsatz zu 17,1. Die weitere Zufuhr der letzten 16 ccm Salzlösung brachte keine Verdünnung mehr, im Gegenteil, der Gehalt an festen Bestandteilen hob sich wieder auf 17,53 %, während sich unter der Annahme, dass Blut und Salzlösung im Glase gemischt worden wären, nur ein Gehalt von 15,66 % berechnet. Freilich bilden die Gefässe des Kaninchens kein starres, undurchdringbares Röhrensystem, sie stehen vielmehr mit den Geweben, den Drüsen in innigem Zusammenhang und geben dauernd an und durch diese von ihrem Inhalte ab. So wurden während der letzten Hälfte der Infusionszeit 19,673 g farbloser, zuckerhaltiger Harn entleert und infolgedessen ein bestimmter Einfluss auf die Zusammensetzung des Blutes ausgeübt. Dass mit dieser Harnbildung eine Entziehung von Wasser und festen Bestandteilen aus dem Blute Hand in Hand geht, ist zweifellos; soll aber die nachgewiesene Änderung des Wassergehaltes des Blutes allein auf diese Ausscheidung zurückgeführt werden, dann berechnet sich für den entleerten Harn ein Gehalt von 4,68 %, eine Annahme, die nach anderen Erfahrungen als zutreffend nicht bezeichnet werden kann.

Dass die durch die Salzeinspritzung bedingte Wirkung viel komplizierter sein muss, geht auch noch aus der Berechnung über die nächste Versuchsperiode hervor: in der auf die Infusion folgenden ½ Stunde entleerte das Tier 14,204 g Harn, während im Blute der Gehalt an festen Bestandteilen auf 18,64 % stieg. Unter der Annahme, dass die Harnmenge ausschliesslich aus dem Blute selbst stammte, hätte der neutrale, farblose Harn 9,7 % Fixa

einschliessen müssen. Während der nächsten 2 Stunden wurden dagegen nur 0,755 gelb gefärbten Harns entleert, mit dem nur 8% feste Stoffe dem Blute entzogen werden durften, um denjenigen Wassergehalt des Blutes zu erhalten, welcher durch die quantitative Bestimmung festgestellt ist.

Alle diese Annahmen sind sehr wenig wahrscheinlich. Wir werden deshalb unter Berücksichtigung der Versuchsergebnisse von Brasol, Klikowicz u. a. zu dem Schlusse gedrängt, dass auch das Natriumparalactat nach seiner Einführung in das Blut sehr schnell in Wechselwirkung tritt mit den von dem Blute umspülten Geweben und hier ein Austausch von Wasser gegen die in dem Blute in grösserer Menge enthaltenen Salze statthat; das durch die serösen, harnfähige Stoffe enthaltenden Flüssigkeiten verdünnte Blut giebt zu verstärkter Harnbildung Anlass. Dass eine solche Durchspülung der Gewebe eingetreten sein muss, dafür spricht auch noch der zum Teil sogar erhebliche Gehalt an reduzierenden Substanzen in den von dem Tiere unter der Salzwirkung entleerten Harnproben.

2. Versuch.

Weibliches, 1780 g schweres Kaninchen.

8h 40m bis 9h 25m: 1/4stündl. Harnmengen: 0,137, 0,168, 0,208 g;
9h 20m: 1. Blutprobe mit 80,67 % Wasser;
9h 25m bis 54m: 35,6 ccm 5 % Lösung mit 1,78 g fleischmilchsaurem Natrium;
9h 40m: 2,063 g Harn. — Im Blute 81,32 % Wasser;
9h 55m: 17,648 g Harn. — Im Blute 81,78 % Wasser;
9h 55m bis 10h 25m: 1/4stündl. Harnmengen: 5,136 und 0,909 g. — Im Blute jetzt 80,48 % Wasser;
10h 25m bis 12h 25m: 1/4stündl. Harnmengen: 0,256, 0,353, 0,29, 0,18, 0,292, 0,363, 0,363, 0,274 g;
12h 25m: 5. Blutprobe mit 81,4 % Wasser. — In den Brustmuskeln des verbluteten Tieres 73,74 % Wasser.

Section: Um die rechte Niere ein geringes Transsudat. Der rechte Ureter etwas ausgedehnt, schwer zur Blase durchgängig. — Die Harnproben behielten durchweg stark saure Reaction und reducierten von der 2. Probe an Kupferlösung.

Nur der Vollständigkeit halber teile ich hier diesen Versuch mit, da er mit einem, wenn auch nur geringen, Fehler behaftet

ist, durch den die Beweiskraft des Versuches etwas abgeschwächt wird. Wie aus den Bemerkungen über den Sektionsbefund zu ersehen, ist höchstwahrscheinlich erst im Verlaufe des Versuches wohl infolge einer stärkeren Bewegung des Tieres eine Verlegung des rechten Ureter eingetreten, sodass die betreffende Niere zum Teil von der Harnentleerung ausgeschlossen wurde. Dementsprechend bleibt auch der diuretische Effekt der vorgenommenen Salzinfusion etwas zurück gegenüber dem, der nach Versuch 1 zu erwarten war.

3. Versuch.

Weibliches, 2080 g schweres Kaninchen.

8h 55m bis 9h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 0,292 und 0,345 g;
9h 20m: Blut mit 81,57 % Wasser;
9h 25m bis 54m: 20,8 ccm 5 %. Lösung mit 1,04 g fleischmilchsaurem Natrium;
9h 40m: 0,851 g Harn. — Blut mit 82,67 % Wasser;
9h 55m: 4,386 g Harn. — Blut mit 82,82 % Wasser;
9h 55m bis 10h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 2,67 und 1,78 g, stark sauer, reduzierend. — Im Blut jetzt 82,22 % Wasser;
10h 25m bis 12h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 1,732, 1,847, 1,629, 1,797, 1,896, 1,49, 1,263, 1,191 g;
12h 25m: Im Blut jetzt 82,11 % Wasser;
12h 25m bis 3h 25m: 1/4stündliche Harnmengen: 1,084, 0,716, 0,672, 0,444, 0,353, 0,211, 0,181, 0,127, 0,088, 0,051, 0,031, 0,056 g. Alle Proben stark sauer und stark reduzierend.
3h 25m: In dem Blut 82,31 % Wasser. In den Brustmuskeln des verbluteten Tieres 76,34 % Wasser.

Obwohl in dem 3. Versuche gegenüber den beiden ersten nur die halbe Gabe benutzt wurde, so stimmen die durch die Salzinfusion bedingten Änderungen des Wassergehaltes des Blutes im grossen und ganzen doch überein mit denen, welche im 2. Versuche ebenfalls nachgewiesen sind. Dagegen zog sich die auch bei diesem Tiere bewirkte Diurese, statt wie bei Versuch 1 und 2 schnell einzusetzen und abzulaufen, sehr lange hin und erreichte erst nach mehr als 4 Stunden den normalen Wert.

4. Versuch.

Weibliches, 1340 g schweres Kaninchen.

8h 50m bis 9h 35m: 1/4stündliche Harnmengen: 0,24, 0,371, 0,493 g. Stark sauer;

9h 30m: Blut mit 84,02 % Wasser;

9h 35m bis 10h 4m: 26,8 ccm 2,5 %. Lösung mit 0,67 g fleischmilchsaurem Natrium;

9h 50m: 0,624 g Harn. — In dem Blut 86,44 % Wasser;

10h 5m: 2,291 g Harn. — In dem Blut 85,63 % Wasser;

10h 5m bis 35m: 1,709 und 0,943 g Harn. Stark sauer, nicht reduzierend. — Im Blut 84,6 % Wasser;

10h 35m bis 12h 35m: 1/4stündliche Harnmengen: 0,643, 0,737, 0,335, 0,131, 0,1, 0,056, 0,028, 0,103. — In dem Blute jetzt 84,07 % Wasser.

Dem Tiere werden jetzt zum Vergleich 26,8 ccm 2½ %. Kochsalzlösung eingeführt. Währenddessen läuft aus der Halswunde über 10 ccm einer stark eiweisshaltigen, schwach gefärbten Flüssigkeit ab, während als 1/4stündliche Harnmengen 0,053, 0,216, 0,12 g entleert werden. Der Wassergehalt des Blutes stellte sich während und nach der Kochsalzinfusion 12h 50m zu 85,44 und 1h 5m zu 86,27 % Wasser. Die Brustmuskeln des verbluteten Tieres enthielten 78,12 % Wasser. Der Dünndarm war grösstenteils durch eine klare Flüssigkeit strotzend gefüllt.

Um klar zu stellen, welchen Einfluss der Prozentgehalt der Salzlösung auf die Diurese ausübt, ist bei dem 4. Versuche nur eine 2,5 %. Lösung benutzt worden. Die durch die Salzinfusion gesetzten Blutveränderungen können auch hier ebensowenig wie bei den andern Versuchen einzig und allein mit der verdünnenden Wirkung der Einspritzung in Zusammenhang gebracht werden, müssten doch sonst in der 2. Blutprobe, die während der Infusion entnommen wurde, 14,3 % Fixa enthalten sein, während thatsächlich darin fast 1 % weniger gefunden wurde. Auch die mit der 3. Blutprobe ausgeführte Wasserbestimmung führte zu einem Ergebnis (14,37 % Fixa), das mit der Rechnung (12,8 %) durchaus nicht im Einklang steht.

In der weiter unten (S. 21) aufgenommenen Tabelle sind die wichtigsten Ergebnisse aller Versuche zusammengestellt. Es erscheint zweckmässig, schon jetzt, zum Vergleiche der Versuche 1—4 übergehend, den Inhalt jener Tabelle zu Rate zu ziehen.

Vergleichen wir die 4 Zahlenreihen, die uns Aufschluss über die $^1/_4$stündlichen, nach der Einspritzung entleerten Harnmengen geben, so werden wir uns leicht überzeugen, dass der Ablauf der diuretischen Wirkung bei Versuch 1 und 2 fast vollkommen übereinstimmt und mit diesem der des 4. Versuches grosse Ähnlichkeit hat: diese 3 Versuche sind dadurch charakterisiert, dass die Wirkung auf die Nieren schnell hervortritt, schnell den Höhepunkt erreicht, um fast ebenso schnell wieder zu schwinden und fast einer Anurie Platz zu machen. Am meisten hat uns dies Verhalten bei dem 4. Versuche überrascht. Das betreffende Kaninchen entleerte in der Voruntersuchung relativ grosse Harnmengen, die wohl darauf zurückgeführt werden müssen, dass das Tier noch über grössere Wassermengen verfügte; für die Richtigkeit dieser Annahme spricht auch der vor der Einspritzung festgestellte sehr hohe Wassergehalt des Blutes. Obwohl in dieses dünne Blut eine relativ grosse Menge noch dünnerer Salzlösung eingeführt wurde, so konnten doch die Nieren kaum zu einer erheblich grösseren Thätigkeit veranlasst werden: die grösste Harnportion betrug nur das 6fache von dem Normalwert, die Menge sank schnell auf das 4-, $2^1/_2$-, 2fache, zur Norm und noch unter diese herab und zwar zu einer Zeit, als in dem Blut des Tieres erhebliche Wassermengen zur Sekretion zur Verfügung standen.

Um uns über den Körperzustand dieses Tieres zu orientieren, haben wir der ersten Einspritzung 3 Stunden später eine solche einer gleich starken Kochsalzlösung folgen lassen. Durch diese wurde der Wassergehalt des Blutes analog wie zuvor verändert, aber die Nieren konnten kaum noch durch dies mächtige Diuretikum zu verstärkter Thätigkeit angeregt werden. Dagegen wurden wir schon während der Kochsalzinfusion überrascht durch einen erheblichen, sich aus der Halswunde ergiessenden Lymphstrom, der uns darthat, dass das Salz sich in dem Körper des Tieres regelmässig verteilte und zur Wirkung gelangte: nur die Nieren reagierten nicht auf diesen Reiz.

Da auch am Ende des 1. Versuches die nachfolgende Kochsalzinfusion wirkungslos blieb, der 2. Versuch, wie schon erwähnt, mit dem 1. im allgemeinen übereinstimmt, so würden wir nicht zögern, die so nachgewiesene Wirkung als dem Natriumparalactat eigentümlich anzusprechen, wenn der 3. Versuch nicht eine geringe Abweichung erkennen liesse. Da dies aber der Fall, so

müssen wir es vorerst unentschieden lassen, ob durch die Infusion des genannten Salzes die für die Harnbildung wichtigsten Funktionen des Körpers derart beeinträchtigt werden, dass die Nieren selbst auf den starken Kochsalzreiz nicht mehr reagieren können. Blutdruckversuche dürften zur Aufklärung dieser Frage beizutragen geeignet sein.

Um die einzelnen Versuche quantitativ mit einander vergleichen zu können, wurden die nach der Einspritzung entleerten Harnmengen abzüglich des durch die Voruntersuchung festgestellten Normalwertes berechnet in Procenten der eingespritzten Salzlösung. Durch diese Rechnungen wurde als diuretischer Effekt festgestellt:

Für Versuch 1: 1 g pro Kilo 5 % Lösung: 112,7 %,
» » 2: 1 g » » 5 % » 73,2 %,
» » 3: ½ g » » 5 % » 107,9 %,
» » 4: ½ g « » 2½ % » 21,2 %.

Berücksichtigen wir beim Vergleich dieser Werte das, was bezüglich des Versuches 2 oben angegeben wurde, dann dürfen wir wohl den Schluss ziehen, dass das fleischmilchsaure Natrium ziemlich starke diuretische Wirkung entfalten kann, wenn es in zweckmässiger Concentration in das Blut gebracht wird, sowie dass diese Wirkung wesentlich von der Concentration abhängt.

2. Versuche mit Gährungsmilchsäure.

Das zu diesen Versuchen benutzte Präparat stammte aus der Fabrik von E. Merck in Darmstadt.

5. Versuch.

Weibliches, 2500 g schweres Kaninchen.

8h 55m bis 9h 40m: ¼stündl. Harnmengen: 0,323, 0,406, 0,788 g;
9h 35m: Blut mit 81,47 % Wasser;
9h 40m bis 10h 9m: 50 ccm 5 % Lösung mit 2,5 g milchsaurem Natrium;
9h 55m: 7,548 g Harn, stark sauer, nicht reduzierend. — Im Blut 82,65 % Wasser;
10h 10m: 52,703 g Harn, neutral, stark reduzierend. — Im Blut 81,09 % Wasser;
10h 10m bis 40m: 16,867 und 9,538 g Harn. — Im Blut jetzt 80,85 % Wasser;

10h 40m bis 12h 40m: 1/4stündl. Harnmengen: 8,946, 6,616, 7,12, 5,651, 5,303, 4,999, 3,763, 2,897. Alle stark sauer, stark reduzierend. — Im Blut jetzt (12h 40m) 81,18 % Wasser;

12h 40m bis 3h 40m: 1/4stündl. Harnmengen: 1,931, 1,627, 1,296, 0,98, 0,704, 0,565, 0,347, 0,244, 0,132, 0,159, 0,098, 0,106 g. — Im Blute jetzt (3h 40m) 81,13 % Wasser; in den Brustmuskeln des verbluteten Tieres 73,65 % Wasser.

Ich glaube auf eine besondere Erläuterung dieses Versuches verzichten zu dürfen, da ich sonst m. m. alles das hier wiederholen müsste, was bei den Versuchen 1—4 bereits angegeben wurde.

6. Versuch.

Weibliches, 1880 g schweres Kaninchen.

8h 45m bis 9h 30m: 1/4stündl. Harnmengen im Mittel 0,048 g;

9h 25m: Im Blute 80,62 % Wasser;

9h 30m bis 59m: 37,6 ccm 5 %. Lösung mit 1,88 g milchsaurem Natrium;

9h 45m: 3,918 g Harn, stark sauer. — Im Blute 81,43 % Wasser;

10h: 23,411 g Harn, neutral, stark reduzierend. — Im Blute 81,23 % Wasser;

10h bis 10h 30m: 14,403 und 5,846 g Harn. — Im Blute jetzt 80,45 % Wasser;

10h 30m bis 12h 30m: 1/4stündl. Harnmengen: 5,018, 3,641, 3,594, 3,226, 2,998, 2,363, 1,614, 1,396, stark sauer, reduzierend. — Im Blute jetzt 80,73 % Wasser;

12h 30m bis 3h: 1/4stündl. Harnmengen: 0,903, 0,705, 0,352, 0,125, 0,056, 0,04, 0,028, 0,033, 0,016, 0,002. — Im Blute jetzt 80,76 % Wasser.

7. Versuch.

Männliches, 1620 g schweres Kaninchen.

8h 45m bis 9h 30m: 1/4stündl. Harnmengen im Mittel 0,063 g;

9h 25m: Blut mit 80,31 % Wasser;

9h 30m bis 59m: 16,2 ccm 5 %. Lösung mit 0,81 g milchsaurem Natrium;

9h 45m: 0,535 g Harn, stark sauer. — Im Blute 81,29 % Wasser;

10h: 4,23 g Harn, nicht reduzierend. — Im Blute 82,11 % Wasser;

10^h bis 10^h 30^m: 2,962 und 1,757 g Harn, stark reduzierend. — Im Blute jetzt 81,64 % Wasser;

10^h 30^m bis 1^h: $^1/_4$stündl. Harnmengen: 1,114, 0,871, 0,556, 0,478, 0,411, 0,324, 0,334, 0,296, 0,096, 0,075 g; die beiden letzten Proben nicht mehr reduzierend;

12^h 30^m: Im Blute 81,99 % Wasser. — In den Brustmuskeln des verbluteten Tieres 75,8 % Wasser.

Die mit dem Natriumsalz der Gährungsmilchsäure angestellten Versuche 5 bis 7 lassen übereinstimmend, wie aus der Haupttabelle am leichtesten zu entnehmen ist, die diuretische Wirkung erkennen. Der Ablauf dieser Wirkung erfolgt im allgemeinen gleichmässig, unterscheidet sich aber doch insofern etwas, als bei den verschiedenen Versuchen auch verschieden schnell der Normalwert wieder erreicht wird. Da den Tieren das Salz in gleicher Concentration, nicht aber in gleicher Gabe beigebracht worden, so könnte man geneigt sein, auf die verschiedene Dosis die wechselnde Stärke der Wirkung zurückzuführen. Dass auch noch eine andere Erklärung mindestens berechtigt ist, dürfte wohl aus folgendem hervorgehen.

Das Kaninchen 5 entleerte im Laufe von $4^1/_2$ Stunden einen Harnüberschuss von 124,87 g, aus dem sich als diuretischer Effekt 250 % berechnet. Kaninchen 6, dem die gleiche Salzmenge in gleichem Zeitraum eingespritzt war, brachte dagegen in $4^1/_2$ Stunden nur einen Überschuss von 72,753 g, der einem diuretischen Effekt von 193,5 % entspricht. Bei dem 7. Versuche wurde nur die halbe Gabe eingeführt und hiernach in $3^1/_2$ Stunden ein Überschuss von 13,157 g erzielt = 81,2 %. — Vergleichen wir nunmehr die übrigen Verhältnisse der 3 Kaninchen, so treffen wir auf Abweichungen, die sicher auf die Ergebnisse der Versuche Einfluss haben mussten. Kaninchen 5 hatte zu Beginn des Versuches ein Gewicht von 2500 g; es dürfte kaum zweifelhaft sein, dass dieses Tier durch die sog. Vorbereitungskur viel weniger gut, um mich so auszudrücken, entwässert werden konnte als erheblich leichtere Tiere. Dafür spricht auch der relativ hohe Wassergehalt des Blutes (81,47 %), der zu Beginn des Versuches nachgewiesen wurde. Den geringsten Wassergehalt (80,31 %) besass das 7. Kaninchen, das zu Beginn des Versuches auch das geringste Körpergewicht (1620 g) darbot, während die für Versuch 6 geltenden Verhältnisse (Blut mit 80,62 % Wasser, Gewicht 1880 g)

zwischen beiden liegen. Wir glauben auf Grund dieser Angaben dem Ergebnisse des 6. Versuches zu weiteren Vergleichen den Vorzug geben zu dürfen.

Da in der Litteratur Versuche mit Oxyessigsäure nicht erwähnt sind, so glaubten wir, zum Vergleich mit der Wirkung der beiden Oxypropionsäuren auch jene noch heranziehen zu dürfen.

3. Versuch mit Glycolsäure.

Das Präparat stammt aus der Fabrik von Kahlbaum in Berlin.

8. Versuch.

Weibliches, 2320 g schweres Kaninchen.

9h 25m bis 55m: 0,202 und 0,295 g Harn;

9h 50m: Blut mit 81,27 % Wasser;

9h 55m bis 10h 24m: 46,4 ccm 5 %. Lösung mit 2,32 g glycolsaurem Natrium;

10h 10m: 3,927 g Harn, stark sauer, nicht reduzierend. — Im Blut 83,19 % Wasser;

10h 25m: 24,657 g Harn, neutral, schwach reduzierend. — Im Blut 83,11 % Wasser;

10h 25m bis 55m: 17,39 und 8,593 g Harn, neutral. — Im Blut 81,71 % Wasser;

10h 55m bis 12h 55m: ¼stündl. Harnmengen: 5,428, 4,296, 3,028, 2,735, 2,599, 2,633, 1,848, 1,505 g. Sauer (zum teil stark) und stark reduzierend. — Im Blute jetzt (12h 55m) 81,89 % Wasser;

12h 55m bis 3h 55m: ¼stündl. Harnmengen: 0,927, 1, 0,938, 0,674, 0,375, 0,148, 0,154, 0,088, 0,212, 0,216, 0,31, 0,201 g. — Im Blute jetzt (3h 55m) 81,72 % Wasser. In den Brustmuskeln des verbluteten Tieres 74,9 % Wasser.

Die hier beobachtete Wirkung auf die Harnsekretion, die durch die Salzinfusion bedingten Änderungen des Wassergehalts des Blutes sind denen sehr ähnlich, die bei den Versuchen 5 und 6 hervortraten.

Auch das Natriumglycolat hat, als 5 %. wässrige Lösung in das Blut gebracht, starke diuretische Wirkung, deren Effekt sich zu 168,8 % berechnet.

Nr. der Versuche . . .	1	2	3	4	5	6	7	8
Benutztes Na-Salz.	Fleischmilchsäure.				Gährungs-milchsäure.			Glycol-säure.
Körpergewicht in g . .	1600	1780	2080	1340	2500	1880	1620	2320
Wassergehalt des Blutes in %	81,05	80,67	81,57	84,02	81,47	80,62	80,31	81,27
1/4 stdl. Harnmenge im Mittel	0,063	0,171	0,319	0,368	0,506	0,048	0,063	0,249
Salzmenge ‰ des Gewichtes	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1
% - Gehalt der Salzlösung.	5	5	5	2,5	5	5	5	5
1/4stdl. Harnmenge nach der Einspritzung:								
0— 15 Min.	2,000	2,063	0,851	0,624	7,548	3,918	0,535	3,927
15— 30 »	19,672	17,648	4,386	2,291	52,703	23,411	4,230	24,657
30— 45 »	12,395	5,136	2,670	1,709	16,867	14,403	2,962	17,390
45— 60 »	1,809	0,909	1,780	0,943	9,538	5,846	1,757	8,593
60— 75 »	0,297	0,256	1,732	0,643	8,946	5,018	1,114	5,428
75— 90 »	0,181	0,353	1,847	0,737	6,616	3,641	0,871	4,296
90—105 »	0,128	0,290	1,629	0,335	7,120	3,594	0,556	3,028
105—120 »	0,096	0,180	1,797	0,131	5,651	3,226	0,478	2,735
120—135 »	0,027	0,292	1,896	0,100	5,303	2,998	0,411	2,599
135—150 »	0,004	0,363	1,490	0,056	4,999	2,363	0,324	2,633
150—165 »	0,012	0,363	1,263	0,028	3,763	1,614	0,334	1,848
165—180 »	0,010	0,274	1,191	0,103	2,897	1,396	0,296	1,505
Summe	36,632	28,127	22,532	7,700	131,951	71,428	13,868	78,639
Erwartet wurde	0,756	2,052	3,828	4,416	6,072	0,576	0,756	2,988
Ueberschuss	35,876	26,075	18,704	3,284	125,879	70,852	13,112	75,651

Ein Blick auf den Inhalt dieser Tabelle belehrt uns, dass unter dem Einfluss der Salzinfusion die Harnbildung im allgemeinen in gleichem Sinne verändert wird: noch während der Einspritzung des Salzes werden Harnmengen entleert, die das Vielfache des Normalwertes betragen, der Höhepunkt der Diurese wird schnell erreicht und fällt ausnahmslos in die 2. Viertelstunde der Einspritzung. Bezüglich des Ablaufs der Diurese müssen wir aber 2 Gruppen bilden. Versuch 1, 2 und 4 stimmen darin überein, dass die diuretische Wirkung ungemein schnell schwindet, während

sie sich bei allen andern Tieren über einen viel längeren Zeitraum hinzieht.

Zum Vergleiche der diuretischen Kraft der 3 Salze dürften am geeignetsten sein die Versuche 1—3, 6 und 8, auf die gestützt wir der Gährungsmilchsäure die stärkste Wirkung, der Fleischmilchsäure die schwächste zuschreiben müssen, da sich die aus den Versuchen abgeleiteten Werte stellten

Gährungsmilchsäure : Glycolsäure : Fleischmilchsäure
wie 194 : 170 : 110.

Dazu kommt, dass der Fleischmilchsäure, wie es scheint, spezifische Wirkungen auf den Organismus, höchst wahrscheinlich auf den Circulationsapparat zukommen, deren Aufklärung weiteren Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für die Überweisung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei deren Ausführung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Johannes Stolzmann, wurde am 16. September 1868 als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Stolzmann zu Spandau in der Provinz Brandenburg geboren. Den Schulunterricht genoss ich auf dem Gymnasium meiner Vaterstadt, das ich am 28. Februar 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Darauf widmete ich mich dem Studium der Medizin auf den Universitäten Tübingen, Berlin und Kiel. In Kiel bestand ich am 1. März 1889 das Tentamen physicum, beendete dort am 11. Februar 1892 das medizinische Staatsexamen und bestand am 12. Februar 1892 das Examen rigorosum. Meiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe genügte ich vom 1. April bis 1. Oktober 1892 beim Infanterieregiment »Herzog von Holstein« (holsteinische) No. 85 zu Kiel.